

37

Schweizerische Rundschau für Medizin

Diagnose - Diagnostic 1163-1842

1165 EKG

Editorial

- 1167 Die Unterscheidung von «Selbst»
und «Fremd» durch das Immunsystem

Originalartikel - Articles originaux

- 1170 Fettverteilung in einer schweizerischen
Population: Die AIR94-Studie
1177 Immunogénicité comparée de deux vaccins
antirabiques dans un schéma de
vaccination post-expositionnelle 2-1-1

Übersichtsartikel - Revue

- 1180 Interdisziplinäre Abklärung zur Leber-
transplantation: Das Berner Konzept

Evidence Based Medicine

- 1187 Beeinflussen Benzodiazepine die Fahr-
fähigkeit bei älteren Menschen?

Fallberichte - Rapports

- 1188 Hautdiphtherie bei Ferienrückkehrern -
Spiegel einer unzweckmässigen Impfpraxis?
1191 Der PRAXIS-Fall:
Fever of Unknown Origin (FUO)

PRAXIS

Verlag Hans Huber Bern • Göttingen • Toronto • Seattle

Revue suisse de médecine

This journal is regularly listed in: MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica

ISSN 0369-8394

Eigentum der Medizinbibliothek

Eingang: 15. Sep. 1998

00443

Das Original

ASTRA[®]
Dietikon

Medizinische Universitäts-Poliklinik, Departement Innere Medizin¹, Gastroenterologische Abteilung, Departement Innere Medizin², Institut für Pathologie³, Kantonsspital Basel

¹B. Hug, ²R. Fried, ³L. Terracciano

Pruritus bei Lebererkrankung: Fallbeispiel mit Diskussion

*Pruritus in Diseases of the Liver:
Case Report and Discussion*

Zusammenfassung

Im vorliegenden Artikel wird eine junge Frau beschrieben, bei welcher anlässlich eines Spitalaufenthaltes erhöhte Transaminasen festgestellt worden waren. Die Differentialdiagnose des Juckreizes ohne spezifische dermatologische Läsion und der Abklärungsgang bei erhöhten Leberparametern wird anhand des Falles diskutiert.

Im Verlauf der Abklärungen konnten wir das Neuauftreten von antimitochondrialen Antikörpern und somit die Initialphase einer primären biliären Zirrhose (PBC) mit histologischer Beurteilung und ERCP dokumentieren. Die Therapie der PBC wird ausführlich besprochen.

Schlüsselwörter: Pruritus – PBC – erhöhte Leberenzyme

Summary

In this article a young woman presenting with generalized pruritus and elevated liver enzymes is described. The broad differential diagnosis is discussed.

We observed the appearance of antimitochondrial antibodies (AMA) and the diagnosis of early primary biliary cirrhosis (PBC) could be established and documented histologically. The case report concludes with the discussion of the therapeutical possibilities for PBC.

Key words: pruritus – pbc – elevated liver enzymes

Anamnese und Befunde

Die 1966 geborene Patientin wurde durch ihren Hausarzt zur weiteren Diagnostik und Verlaufskontrolle an die Poliklinik überwiesen. An subjektiven Beschwerden klagte die Patientin einzig und alleine über Juckreiz am gesamten Integument. Aus der persönlichen Anamnese der Patientin war zu entnehmen, dass sie während insgesamt 15 Jahren (1983) aufgrund einer Hypermenorrhoe kurz nach der Menarche mit oralen Antikonzeptiva behandelt worden war. Von 1983–1995 handelte es sich dabei um ein Norgestrel und Ethinylestradiol enthaltendes Antikonzeptivum, 1996–1998 um ein Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthaltendes Produkt. Die Ursachen der Hypermenorrhoe waren nicht weiter abgeklärt worden. Nach der Geburt eines gesunden Knaben 1993 hatte die Patientin im August 1996 eine Fehlgeburt. Anlässlich der Hospitalisation stellte man erhöhte Leberwerte fest. In der Folge kam es zu weiteren Abklärungen: Ausgeschlossen wurde eine Hepatitis B und C sowie ein Alpha-1-Antitrypsinmangel. Die Serologien für Zytomegalie und Epstein-Barr-Viren waren negativ. Zum Ausschluss einer Autoimmunhepatitis wurde im Juni 1997 ein Antikörper-Screening durchgeführt: als einziger Antikörper waren die Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper mit

dem Titer 1:200 positiv. Die Antikörperbestimmungen gegen antinukleäre Antikörper (ANA), antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), antimitochondriale Antikörper (AMA), gegen glatte Muskulatur (SMA), lösliche Leberantigene sowie gegen mikrosomale Leber- und Nierenantikörper fielen negativ aus. Einen Monat später wurde ein weiteres Antikörper-Screening durchgeführt, welches positive Schilddrüsen- und Herzmuskelfaserantikörper bei der semiquantitativen Bestimmung (je 1+) aufzeigte. Das Gesamt-IgM war mit 569 mg/dl (65-280) deutlich erhöht bei normalen IgG-sowie IgA-Titern. Die AMA waren auch in dieser Bestimmung negativ. Im August 1997 wurde

bei weiterhin ungeklärter Hepatopathie eine Leberpunktion durchgeführt.

Histologie

Die Nadelbiopsie zeigte Leberparenchym mit erhaltener Läppchenstruktur. Geringgradige intralobuläre lymphoplasmazelluläre Entzündungsinfiltrate, zum Teil mit vereinzelt epitheloidzelligen Mikrogranulomen (Abb. 1) waren zu beobachten. Die Portalfelder zeigten geringgradige Entzündungsinfiltrate bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen sowie herdförmig dysplastische Veränderungen der Gallengänge (Abb. 2 und 3). Ein Gallengangsschwund in zwei von vier Portalfeldern und eine mini-

male periportale Kupferakkumulation waren nachweisbar (Abb. 4). Die Portalfibrose war minimal und ohne Septenbildung.

Der histologische Befund entsprach einer chronischen biliären Erkrankung, gut vereinbar mit einer primären biliären Zirrhose (PBC) im Stadium I. Die histologische Differentialdiagnose umfasste zu diesem Zeitpunkt ein recht breites Erkrankungsspektrum (Tab. 1). Weniger in Frage kamen die Sarkoidose und Histiozytosis X (Langerhanszell-Histiozytose) wegen des fehlenden systemischen Organbefalls. Des weiteren war zum Ausschluss einer cholestatischen Genese eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) durchgeführt

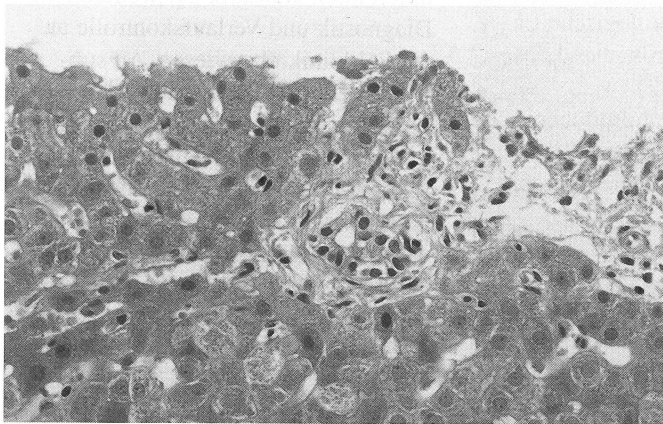


Abb. 1: Perivenuläres histiozytäres Mikrogranulom (400×, H.E.-Färbung)

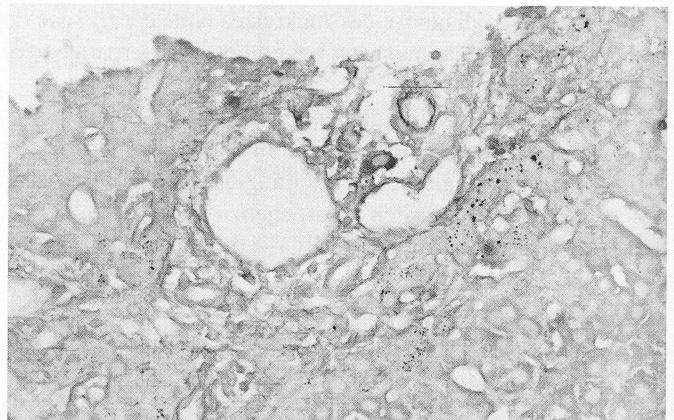


Abb. 2: Portalfeld mit dysplastischen Veränderungen und minimaler lymphozytärer Infiltration des Gallengangsepithels (320×, H.E.-Färbung)

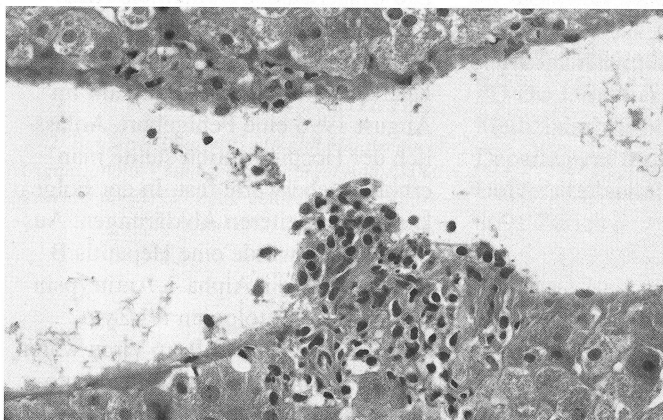


Abb. 3: Portalfeld mit Gallengangsschwund (220×, Immunhistochemische Markierung mit Zytokeratin 19)

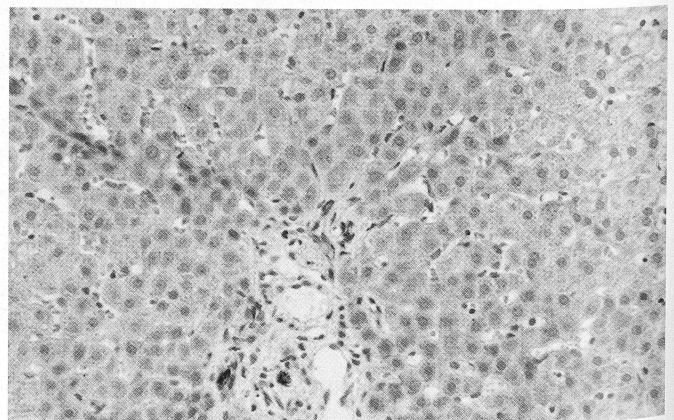
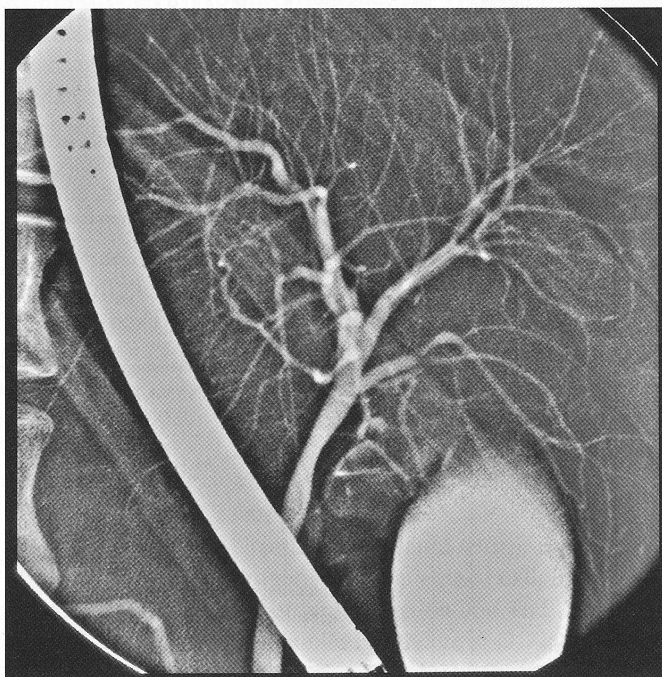
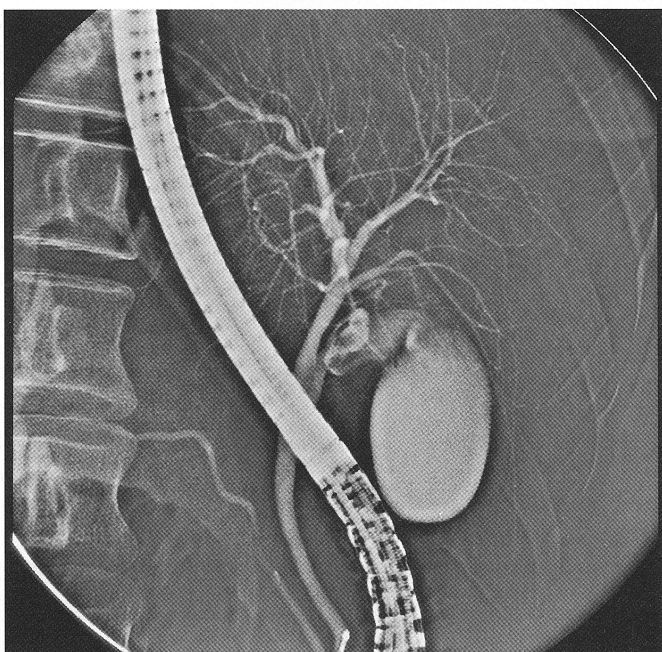


Abb. 4: Leichte periportale Kupferakkumulation als histologischer Marker für chronische cholestatische Lebererkrankung (220×, Orceinfärbung)

TAB. 1: HISTOLOGISCHE DIFFERENTIALDIAGNOSE

- Primäre biliäre Zirrhose (PBC)
- Sarkoidose mit chronischer intrahepatischer Cholestase
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Medikamentös-toxische Cholangitis
- Idiopathic Adulthood Ductopenia
- Histiozytosis X

Abb. 5 und 6:
ERCP: Beide
Aufnahmen zeigen
unauffällige
Befunde



worden (Abb. 5 und 6). Die Untersuchung zeigte unauffällige Befunde.

Status und Laborresultate

Im Status fand sich eine 32jährige, 47 kg schwere, 160 cm grosse Patientin in unauffälligem Allgemein- und Ernährungszustand. Der Blutdruck betrug 140/95 mmHg, der Puls 78/min. Am gesamten Integument waren multiple Kratzspuren feststellbar, der restliche Status war altersentsprechend unauffällig.

Im bei uns durchgeführten Labor zeigte sich ein unauffälliges Hämatogramm mit einem Hb von 13,5 g% (12,0–16,0), das Chemogramm zeigte erhöhte Leberwerte: Bilirubin 25 $\mu\text{mol/l}$ (5–18), ASAT 168 U/l (11–36), ALAT 350 U/l (10–37), die GGT war mit 381 U/l erhöht (8–66) und die alk. Phosphatase mit 1171 U/l (31–108). Ebenfalls leicht erhöht waren das totale Serumprotein mit 85 g/l (62–80) sowie die Globuline mit 41 g/l (18–34).

Differentialdiagnostische Überlegungen

Die Differentialdiagnose Hepatopathie mit erhöhten Transaminasen sowie Bilirubin, vergesellschaftet mit Juckreiz, ist sehr breit (Tab. 2–4). Eine relativ häufige Ursache sind virale Infektionen. Dabei stehen die Hepatitis B und C- sowie Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren im Vordergrund. Diese Virusserologien und der Eisenstatus waren bei unserer Patientin in einem ersten Abklärungsgang unauffällig. Zu weiteren, sehr häufigen Ursachen erhöhter Aminotransferasen gehören reversible Ätiologien wie Alkohol und Medikamente. Alkohol nahm unsere Patientin nur sehr selten zu sich; die Medikamentenanamnese war bis auf die erwähnten oralen Antikonzeptiva bland. Bei langjähriger Einnahme oraler Antikonzeptiva, in unserem Fall über 15 Jahre, würde man Hepatopathien im Sinne von Adenomen und in sehr seltenen Fällen

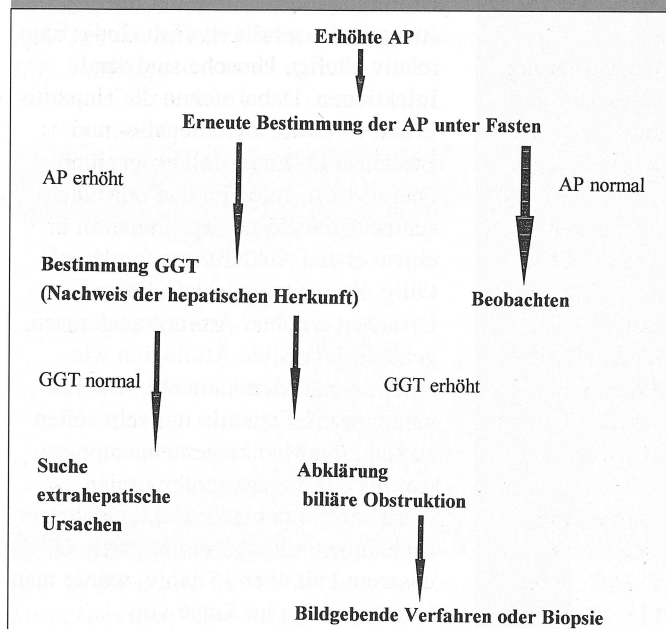
TAB. 2: DIFFERENTIALDIAGNOSE GENERALISierter PRURITUS OHNE HAUTLÄSIONEN (NACH FITZPATRICK ET AL. 1987)

1. **Metabolische Störungen:**
Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Karzinoid
2. **Neoplasien:**
Lymphom, Leukämien, Abdominale Neoplasien, ZNS-Tumoren, Mycosis fungoides, Multiples Myelom
3. **Medikamentöse Ursachen:**
Opiate und ihre Derivate, subklinische Medikamentenallergien (alle Medikamente)
4. **Parasitosen:**
Flöhe, Skabies, Ankylostoma (Hakenwürmer), Onchozerkose, Askariasis, Trichinose, Zoonosen
5. **Renale Erkrankungen:**
Chronisches Nierenversagen
6. **Hämatologische Erkrankungen:**
Polycythaemia vera, Paraproteinämie, Eisenmangel
7. **Leberpathologien:**
obstruktive biliäre Pathologien, intrahepatische Cholestase in der Schwangerschaft
8. **Psychogen:**
transitorisch bei emotionalem Stress, persistent bei Zoonosenwahn, psychogenem Pruritus und neurotischer Exkoration
9. **Diverse:**
Xerodermie, Seniler Pruritus 1), Mastozytose

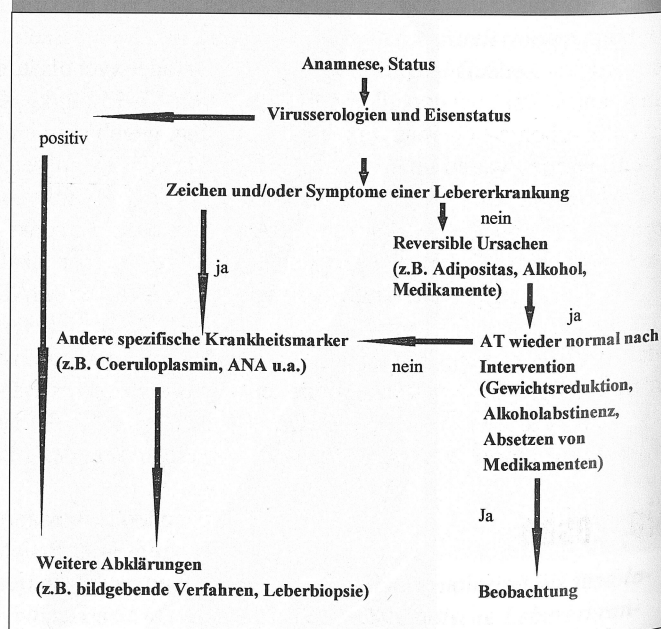
1) > 65jährig, ohne Xerodermie oder emotionalem Stress

von Adenokarzinomen erwarten. PBC-ähnliche histologische Veränderungen der Leber durch orale Antikonzeptiva sind unseres Wissens nicht beschrieben worden.

Weitere Differentialdiagnosen sind bereits ab Geburt vorhandene Enzymstörungen, wie der Alpha-1-Antitrypsinmangel und der M. Wilson. Auch diese Bestimmungen fielen bei unserer Patientin negativ aus. Somit rückten differentialdiagnostisch Autoimmunerkrankungen der Leber im weiteren Sinne, miteingeschlossen die Autoimmunhepatitis im engeren Sinne, die primäre biliäre Zirrhose sowie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) in den Vordergrund. Gegen eine Autoimmunhepatitis i.e.S. bei unserer Patientin sprach jedoch die Histologie. Ein Argument für eine Autoimmunhepatitis stellte der bei unserer Patientin positive Test für Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper dar (Kravitz 1996). Dieser Antikörper wird häufig bei Autoimmunhepatitiden gefunden. Juckreiz wird vor allem durch Cholestase hervorgerufen (Tab. 2).

TAB. 3: ABKLÄRUNGSGANG ERHÖHTE LEBERENZYME/ CHOLOSTASE: ISOLIERTE ERHÖHUNG DER AP (NACH SLEISINGER 1998)


AP = alkalische Phosphatase,
GGT = Gammaglutaryltransferase

TAB. 4: ABKLÄRUNGSGANG ERHÖHTE LEBERENZYME/ CHOLOSTASE: ERHÖHTE AMINOTRANSFERASEN (NACH SLEISINGER 1998)


AT = Aminotransferasen

Eine Veränderung der Gallenwege, eine Cholelithiasis oder primär sklerosierende Cholangitis konnte durch das ERCP, welches den für PSC typischen perlschnurartigen Aspekt der Gallengänge vermissen liess, ausgeschlossen werden. Die Histologie sprach am ehesten für eine primäre biliäre Zirrhose im Anfangsstadium (Grad I), ohne dass eine medikamentös-toxische Genese sicher ausgeschlossen werden konnte. Hinweise für andere Erkrankungsentitäten, welche für einen generalisierten Pruritus verantwortlich sein könnten (Tab. 2) wie Tumoren, metabolische Störungen und Parasitosen fanden sich bei unserer Patientin nicht.

Bei näherer Betrachtung der Antikörper-Serologien in der Bestimmung vom 17.06.1997 fielen die 1+ positiven Antikörper gegen Schilddrüsen- sowie Herzmuskelfaser-Antigen auf. Zudem waren die Gesamt-IgM erhöht. AMA sowie ANA fielen negativ aus. Es ist bekannt, dass bei der primären biliären Zirrhose Antikörper gegen die verschiedensten Antigene vorkommen können (Kaplan 1996). Auch eine Erhöhung der Immunglobuline, im speziellen der IgM, ist ein bekanntes Phänomen der PBC. Auch wurde das Phänomen beschrieben, dass Patienten mit primär biliärer Zirrhose nach Impfungen die IgM nicht zu IgG konvertieren können (Kaplan 1996). Ein knappes Jahr, nachdem bei der Patientin erhöhte Leberenzyme festgestellt worden waren und die AMA erstmals negativ ausgefallen waren, liessen wir im gleichen Labor die AMA erneut bestimmen. Die Tests bezüglich der M2-Untergruppe fielen nun positiv aus. Die Diagnose einer primären biliären Zirrhose konnte somit aufgrund der Histologie zusammen mit der neu nachgewiesenen AMA gegen den M2-Subtyp erhärtet werden.

Diagnosen

1. Primär biliäre Zirrhose Grad I
2. Orale Antikonception 1983–1998

TAB. 5: BILIRUBIN UND TRANSAMINASENVERLAUF DER PATIENTIN

	(EK) (1)	EK + 4 Wochen (2)	EK + 6 Wochen (3)
Bilirubin μmol/l (5–18)	25	33	23
ASAT U/L (11–36)	168	141	102
ALAT U/L (10–37)	350	257	152
GGT U/L (8–66)	381	277	136
AP U/L (31–108)	1171	893	589

(1) 250 mg Ursodeoxycholsäure/d (5 mg/kg/KG) seit 6 Monaten, stopp vor 5 d, orale Antikonception

(2) 500 mg Ursodeoxycholsäure/d (10 mg/kg/KG), orale Antikonception gestoppt

(3) 750 mg Ursodeoxycholsäure/d (15 mg/kg/KG), orale Antikonception gestoppt

EK = Erstkonsultation, ASAT = Aspartat Aminotransferase, ALAT = Alanin Aminotransferase, GGT = Gammaglutaryl Transferase, AP = Alkalische Phosphatase

Therapie

Eine allgemein akzeptierte Behandlung der primären biliären Zirrhose existiert zurzeit nicht. Drei ermutigende Therapie-Ansätze sind die Gabe von Ursodeoxycholsäure, das Colchicin sowie Methotrexat. Glukokortikoide scheinen den Verlauf der Erkrankung nicht zu verbessern (Kaplan 1996). Ursodeoxycholsäure in der Dosierung von 12–15 mg/kg Körpergewicht und Tag, gegeben in einer Einzeldosis am Abend oder aufgeteilt über den Tag, ist sicher und wird von den Patienten gut vertragen. Es senkt die Serumwerte des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase, der GGT, der ASAT sowie ASAT und IgM. Zusätzlich vermindert es den Pruritus der Patienten. Wichtig ist zu wissen, dass es während der ersten zwei Wochen der Behandlung zu einer Verstärkung des Juckreizes kommen kann.

Ursodeoxycholsäure verbessert die Prognose der Patienten bezüglich Lebertransplantation und Tod. In der Studie von Heathcote et al. (1995) konnte eine Reduktion der Trans-

plantationswahrscheinlichkeit um 32% durch Ursodeoxycholsäure erreicht werden. Das Medikament sollte möglichst früh im Erkrankungsverlauf eingesetzt werden, da es bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ineffektiv ist.

Colchicin, gegeben in der Dosierung von 0,6 mg, 2x tägl., verbesserte die Serumwerte des Bilirubins, Albumins, der alkalischen Phosphatase, der Aminotransferasen in einer 2-Jahres-Follow-up-Studie und verbesserte das Überleben nach vier Jahren in einer prospektiven Doppelblindstudie von Kaplan 1986. Diese Ergebnisse sind in anderen Studien (Tifferoni 1991) bestritten worden. Zudem scheint sich eine histologische Verbesserung nicht einzustellen.

Methotrexat, gegeben in der Dosierung von 15 mg, 1x pro Woche, vermindert ebenfalls die Serumwerte der alkalischen Phosphatase, der Aminotransferasen sowie des Bilirubins. Auch Methotrexat scheint bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose nicht mehr wirksam zu sein. Als wichtige Nebenwirkung ist die interstitielle

Pneumonitis, welche in bis zu 14% der Patienten auftreten kann, zu beachten. Die Pneumonitis ist in der Regel nach Absetzen des Medikamentes reversibel. Bei unserer Patientin mit erst sehr diskreten Symptomen der beginnenden Erkrankung ist der Einsatz der Ursodeoxycholsäure sehr sinnvoll. Einerseits konnte damit der subjektiv sehr störende Juckreiz eliminiert werden. Andererseits dokumentierten wir einen Rückgang der Amino-transferasen sowie des Bilirubins (Tab. 5). Bei den noch diskreten entzündlichen Veränderungen der Leber lassen sich potentiell toxische Therapieschemata mit Colchicin sowie Methotrexat nicht verantworten (Metcalf 1996).

Bibliographie

1. Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M. and Austen K.F.: *Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill, New York 1987.
2. Heathcote E.J., Cauch-Dudek K., Walker V. et al.: *The Canadian Multicenter, double-blind, placebo controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis*. *Hepatology* 1994; 19: 1149-56.
3. Heathcote E.J., Londer K.D., Poupon R. et al.: *Combined analysis of French, American and Canadian randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: Suppl. A1082. Abstract.
4. Kaplan M.M.: *Primary Biliary cirrhosis*. *NEJM* 1996; 334, 14: 897-903.
5. Krawitt E.L.: *Autoimmune Hepatitis*. *NEJM* 1996; 334, 14: 897-903.
6. Metcalf J.V., Mitchinson H.C., Palmer J.M., Jones D.E., Bassendine M.F. et al.: *Natural history of early primary biliary cirrhosis*. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.
7. Sleisinger M.H., Feldman M., Scharschmidt B.F., Klein S.: *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6. Ausgabe, Philadelphia 1998.

Résumé

Ce travail présente le diagnostic différentiel du prurit et le schéma d'investigation d'examens hépatiques pathologiques. Il est illustré par le cas d'une jeune femme chez laquelle des taux élevés de transaminases ont été mis en évidence lors d'une hospitalisation.

Les investigations ont démontré l'apparition d'anticorps anti-mitochondriaux et ainsi ont permis de documenter la phase initiale d'une cirrhose biliaire primaire avec examen histologique et ERCP. Le traitement de la cirrhose biliaire primaire est présenté en détail.

Mots-clés: prurit – cirrhose hépatique primaire – enzymes hépatiques élevés

Korrespondenzadressen

¹Dr. B. Hug
Medizinische Universitäts-Poliklinik
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Basel
4031 Basel

²Dr. R. Fried
Gastroenterologische Abteilung
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Basel
4031 Basel

³Dr. L. Terracciano
Institut für Pathologie
Kantonsspital Basel
Schönbeinstrasse 40
4003 Basel